

Universitat Autònoma de Barcelona.
Facultat de Medicina.
Departament de Cirurgia.
Treball de Recerca.

**ÚS DE LA RESSONÀNCIA
MAGNÈTICA NUCLEAR AMB
ESPECTROSCÒPIA PER A LA
DETECCIÓ DEL CÀNCER PROSTÀTIC
A LA GLÀNDULA CENTRAL.**

Autor:
Roger Boix Orri

Directors:
Prof. Antoni Gelabert i Mas
Dr. Josep Comet Batlle.

Girona, a 11 de maig del 2011

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Antoni Gelabert i Mas, Catedràtic d'Urologia de la Facultat de Medicina de la
Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR:

que el treball titulat "ÚS DE LA RESSONÀNCIA MAGNÈTICA NUCLEAR AMB
ESPECTROSCÒPIA PER A LA DETECCIÓ DEL CÀNCER PROSTÀTIC A LA
GLÀNDULA CENTRAL" ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat ;
Roger Boix Orri, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball
d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2010-
2011), a la convocatòria de juny

Barcelona, 11 de maig de 2011

ÍNDEX:

1. INTRODUCCIÓ

1.1 Anatomia de la pròstata

1.2 Embriologia de la pròstata

1.3 Histologia

1.4 Història del diagnòstic del càncer de pròstata

2. REVISIÓ I ACTUALITZACIÓ BIBLIOGRÀFICA

2.1 Epidemiologia del càncer de pròstata

2.2 Diagnòstic del càncer de pròstata

2.2.1 Tacte rectal

2.2.2 Antigen Prostàtic específic (PSA)

2.2.3 Ecografia prostàtica transrectal

2.2.4 Biòpsia transrectal

2.2.5 Tomografia Axial Computaritzada

2.2.6 Ressonància Magnètica

2.2.6.1. Anatomia Prostàtica per RMN

2.2.6.2. Càncer de pròstata i RMN

2.6.3. RM amb espectroscòpia de pròstata

2.3 Localització del càncer de pròstata amb RMN amb espectroscòpia

2.4 Ús de la RMN amb espectroscòpia per a la detecció de càncer de pròstata, ubicat a la glàndula central prostàtica

3. HIPÒTESI

4. OBJECTIU DEL TREBALL

5. MATERIAL I MÈTODES

5.1 Selecció de pacients

5.2 Tacte rectal

5.3 Determinació de PSA

5.4 RMN amb espectroscòpia (Adquisició)

5.5 RMN amb espectroscòpia (Valoració de les imatges)

5.6 Biòpsia Transrectal

5.7 Estàndard de referència estudi anatomopatològic

5.8 Anàlisi estadístic

6. RESULTATS

6.1 Característiques dels pacients

6.2 Variables avaluades

6.3 Relació de les variables avaluades:

- 6.3.1: Biòpsia glàndula central vs glàndula perifèrica
- 6.3.2: RMN vs biòpsia glàndula perifèrica
- 6.3.3: RMN vs biòpsia glàndula central
- 6.3.4: Espectroscòpia vs biòpsia glàndula perifèrica
- 6.3.5: Espectroscòpia vs biòpsia glàndula central
- 6.3.6: Relació RMN i espectroscòpia a la glàndula perifèrica
- 6.3.7: Relació RMN i espectroscòpia a la glàndula central

7. DISCUSSIÓ

8. CONCLUSIONS

9. BIBLIOGRAFÍA

1. INTRODUCCIÓ

1.1 Anatomia

La glàndula prostàtica es troba situada a sota la bufeta urinària, rere la sínfisi del pubis i davant del recte. Envoltada la uretra masculina i té íntima relació amb els esfínters vesicouretrals. Mesura al voltant de 3'5 cm a la base i 2'5 cm en l'eix anteroposterior i vertical(1).

S'han descrit diversos models, per dividir-la en zones i descriure aquestes. Les descripcions que han estat més àmpliament acceptades al llarg del temps són: La de Lowsley (1912) en que la divideix en cinc lòbuls (2). Posteriorment Salvador Gil Vernet (1954) la divideix en tres zones; cranial, caudal i una intermitja (3).

Posteriorment McNeal, anatomopatòleg de la Universitat de Stanford, descriu les diferents zones prostàtiques segons al seva relació amb la uretra i els conductes ejaculadors. Aquest model és el que impera actualment. Per la seva alta correspondència amb el model que s'obté mitjançant ecografia; sigui suprapúbica o bé transrectal, i que ha permès avançar en l'estudi de les diferents afeccions prostàtiques.

Segons aquest darrer model dividim la pròstata de la següent manera:

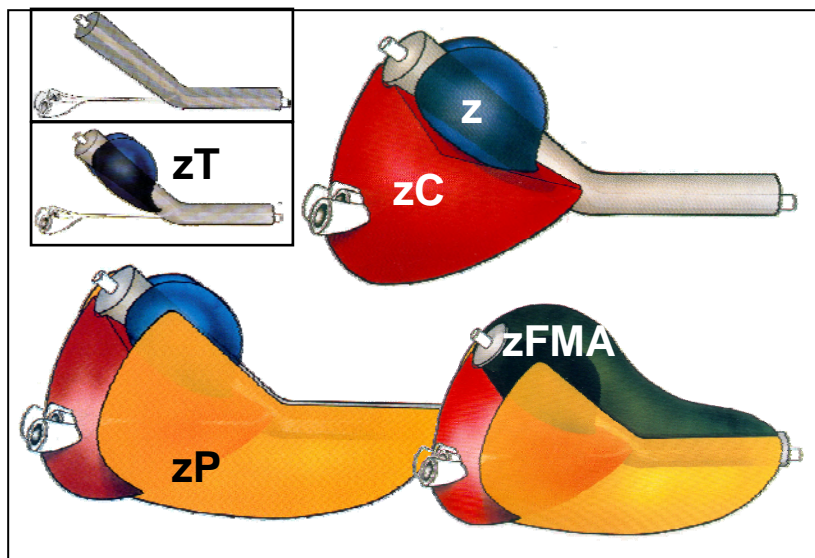


Figura 1.

zT: Zona Transicional. Conté el 5% de teixit glandular, en aquesta zona és on es produeix l'hipertrofia benigna de pròstata. En aquesta regió es desenvolupen el 5% de càncers de pròstata.

zC: Zona Central. Es localitza a la base de la pròstata conté el 25% de teixit glandular, els conductes ejaculadors la travessen i drenen al veru montanum. En aquesta regió es localitzen el 20% de càncers de pròstata.

zP: Zona Perifèrica. És la de major tamany, representa el 70% del teixit glandular i és on es localitzen el 70% de càncers de pròstata. Ocupa les regions posterior, laterals i apical, els conductes de les seves glàndules drenen a la uretra distal.

zFMA: Zona Anterior. Ubicada davant de la uretra, composta per teixit fibromuscular, pràcticament sense teixit glandular.

Relacions anatòmiques.

Intrínseques:

La uretra prostàtica travessa la pròstata, formant els sinus prostàtics, en la seva cara posterior es troba el veru montanum lloc on drenen els conductes ejaculadors, per sota d'aquest trobem l'utrícul (vestigi embrionari del conducte paramesonèfric).

Extrínseques:

- **Anteriors:** espai retropúbic; lligaments puboprostàtics, plexe de Santorini, sínfisis del pubis.
- **Laterals:** fàscia pelviana parietal.
- **Posteriors:** fàscia de Denon-Villiers i el recte.
- **Superiors:** bufeta urinària, vesícules seminals i conductes deferents.
- **Inferiors:** lligaments transvers del perinè i uretra

Irrigació:

L'artèria principal és l'artèria vesical inferior (branca de l'artèria hipogàstrica). També rep branques que provenen artèria rectal mitja i de l'artèria pudenda interna. El drenatge venós es realitza a través del plexe de Santorini i les venes vesicals.

Drenatge limfàtic:

A través de varies xarxes drenen als ganglis ilíacs externs, interns sacres, subaòrtics i els del promontori.

Innervació:

Plexe hipogàstric inferior.

1.2 Embriologia de la pròstata

Durant la 12^a setmana de gestació, es produeix en el teixit endodèrmic del sinus urogenital, la formació dels elements glandulars prostàtics. Aquests es distribueixen en dues files posterolaterals, des del coll vesical primitiu fins a l'esbós de la uretra peniana.

L'estructura histològica particular de cada zona vindrà determinada per la seva ubicació durant aquesta fase. Les estructures per sobre del veru-montanum (originat a partir de la fusió dels conductes Müllersians a la línia mitja, i l'entrada d'aquests en el sinus urogenital posterior) tenen poc desenvolupament, en canvi els ubicats caudalment formen conductes i acins complerts. La pròstata cranial es desenvolupa rodejant la uretra primitiva, i la pròstata caudal ho fa a nivell del sinus urogenital

Els conductes Wolfians formaran els conductes ejaculadors, vesícules seminals i conductes deferents.

Durant aquest període les cèl·lules de Leydig proliferen i inicien la secreció d'andrògens. Més endavant el setè mes, l'hiperestrogenèmia materna actua sobre la pròstata cranial, provocant la dilatació dels acins i es produeix una hiperplàsia per metaplàsia escamosa. La pròstata caudal, mentrestant roman inactiva. El verumontanum i l'utrícul prostàtic són recoberts per un epitelí estratificat productori de glicogen(5).

Les vesícules seminals, es desenvolupen a partir dels conductes mesonèfrics; que també s'encarregaran de formar els conductes deferents.

1.3 Histologia

- Zona Perifèrica: Està formada per acins petits rodons o triangulars. Ducts amb menys ramificacions. Epitelis més regular i columnar amb nuclis a la base de les cèl·lules. Fibres de múscul llis compacte i multidireccional.
- Zona Central: Acins tres cops més grossos i de contorn irregular. Fibres de múscul llis laxa.
- Zona fibromuscular anterior: Constituït per teixit muscular i fibroconectiu, que és la continuació de les fibres detrusorians de la cara anterior de la bufeta.

1.4 Història del diagnòstic de càncer de pròstata

A principis del segle XX es descriu el càncer de pròstata com a tal per part d'Albarran i Harrison (6). Es realitzen els primers diagnòstics

anatomopatològics, obtenint biòpsies de la glàndula prostàtica via cirurgia perineal.

A. Gutman el 1938 descriu el paper de la fosfatasa àcida en el càncer de pròstata metastàtic (7). El 1951 Kaufman suggereix que per detectar de forma precoç el càncer prostàtic, es pot fer mitjançant punxions transrectals dirigides sobre el dit, en pacients amb tactes rectals sospitosos(8).

El 1970 es descriu l'Antigen Prostàtic Específic, PSA (9). El 1981 s'aconsegueix aïllar el PSA en sèrum humà; i es determinen els valors a partir dels quals es poden considerar els pacients de risc. També s'empra en els pacients ja diagnosticats de càncer de pròstata. D'aquesta manera es pot avaluar el resultat dels pacients ja tractats i detectar-ne de forma precoç la possible recidiva.

El 1981 s'inicien les biòpsies transrectals ecodirigides primer sobre lesions sospitoses i posteriorment es realitzen de forma aleatòria, essent el primer esquema en sextants, actualment els nombre de biòpsies oscil·la entre 8 i 14, encara que no hi ha un esquema fixa per tots els centres i pacients (10,11).

Actualment, s'estan emprant noves tècniques d'imatge per la detecció precoç del càncer de pròstata. Com són: La ressonància magnètica estàndard o endorectal, ressonància magnètica amb espectroscòpia, o l'elastografia, però encara cap d'elles ha pres un paper prou rellevant amb un pes específic superior de les proves que s'ha anat efectuant fins ara.

Cal comentar també, donada l'elevada incidència d'aquesta patologia, si és pertinent el realitzar un cribatge poblacional, comparable per exemple al que es realitza a Espanya per el càncer de mama. Fins a dia d'avui els estudis realitzats no han demostrat que cribatges poblacionals redueixin la mortalitat per aquesta afecció; o que millorin la seva qualitat de vida. Fins a la data, el consens que existeix entre les diferents associacions i societats científiques, és el d'informar a pacients homes d'entre 50 i 70 anys. Que existeixen una sèrie de proves de les que es pot obtenir un benefici diagnòstic, però que no estan exemptes de riscos ni efectes secundaris. I que d'alguna manera, sigui el mateix pacient el que prengui una decisió de si es vol o no sotmetre a aquesta revisió. En pacients de risc, és a dir, aquells que tenen factors que els fa més susceptibles de tenir aquest càncer com són; antecedents familiars de primer grau o grups racials determinats, aquest oferta de diagnòstic precoç s'hauria d'oferir als 45 anys (12).

2. REVISIÓ I ACTUALIZACIÓ **BIBLIOGRÀFICA**

2.1 Epidemiologia del càncer de pròstata

La probabilitat de desenvolupar un càncer de pròstata augmenta amb l'edat. Segons un estudi, la probabilitat d'un home de patir un càncer de pròstata és d'entre un 5-15 %. I el risc que té de morir d'aquesta malaltia és d'un 1-3% (13). Tots els estudis realitzats al respecte, tenen diferències en quan a la utilització de diferents paràmetres per a la detecció precoç i els registres emprats no són homogenis.

A Girona, segons els registre de tumors de l' Hospital de Girona Josep Trueta de l'any 2006; el càncer de pròstata amb un número de 133 casos és el tercer en ordre d'incidència rere del càncer de pulmó i colo rectal.

Dades més recents publicades per la Conselleria de Salut de la Generalitat de Catalunya; indiquen que el 2010 hi ha hagut una incidència de 6108 casos amb una freqüència relativa del 24'90% respecte els 10 tumors més freqüents en homes. Amb una mortalitat el 2010, de 842 casos amb una freqüència relativa de 7'71% entre els tumors més freqüents en homes (14, 15).

L'estimació de la incidència de càncer de pròstata a l'estat espanyol és de 40/100000 habitants amb un creixement anual estimat del 8%. La taxa de mortalitat a Catalunya és de 18'1/100000 habitants (16) A nivell d'Europa per l'any 2020 es calculen 118.175 casos nous, amb una gran variabilitat entre els diferents països del continent. Cal comentar la diferència en la prevalença entre aquells casos diagnosticats clínicament; d'aquells que es diagnostiquen en autòpsies i que s'han anomenat càncers latents. En aquest darrer, els supòsits de la distribució geogràfica és més homogènia, i es teoritza que podrien ser les diferències ambientals entre regions les que provocarien que un càncer "latent" esdevingués clínic(17).

2.2 Diagnòstic del càncer de pròstata

Actualment, és un repte la detecció precoç del càncer de pròstata, però no es disposa encara d'una tècnica de despistatge definitiva. Precisant per tant de fer seguiments estrets dels pacients i repetir exploracions costoses i a vegades invasives; no exemptes de riscos i efectes secundaris.

2.2.1 Tacte rectal

Persisteix com a eina fonamental en la detecció del càncer de pròstata. El seu baix valor predictiu positiu; es deu sobretot a la dificultat per detectar càncers petits o incipients, neoplàsies ubicades en la zona central o anterior. És per això que s'ha d'utilitzar juntament amb la valoració de les xifres de PSA per indicar la realització de la biòpsia prostàtica(18, 19).

2.2.2 Antigen Prostàtic específic (PSA)

El PSA és una glicoproteïna sintetitzada a la pròstata. Es secreta en els ducts prostàtics. La pròstata el secreta segons els nivells d'andrògens circulants. Aquesta proteïna és pràcticament només excretada per la pròstata (és per això que té un alt valor per el diagnòstic del carcinoma prostàtic) se n'ha detectat mínimes quantitats a l'endometri, mama i en alguns tumors renals.

La seva elevació no és exclusiva de les cèl·lules neoplàsiques prostàtiques. Per tant també el podem trobar elevat en casos d'inflamacions, traumatismes o processos benignes prostàtics.

La xifra que s'ha utilitzat fins ara, i que es segueix utilitzant a Europa, no així als USA; és de <4 ng/ ml. Volent dir que per sobre d'aquest valor hem de considerar el pacient com a susceptible de sotmetre's a més exploracions.

Aquesta seria una xifra de tall massa general; pel que darrerament s'ajusta a l'edat. En el sentit que no es pot interpretar de la mateixa manera un PSA en un pacient de 4 ng/ml de 40 anys, que en un pacient de 77 anys.

Interval d'edat	Asiàtics	Afroamericans	Blancs
40-49 anys	0-2,0 ng/ml	0-2,0 ng/ml	0-2,5 ng/ml
50-59 anys	0-3,0 ng/ml	0-4,0 ng/ml	0-3,5 ng/ml
60-69 anys	0-4,0 ng/ml	0-4,5 ng/ml	0-4,5 ng/ml
70-79 anys	0-5,0 ng/ml	0-5,5 ng/ml	0-6,5 ng/ml

(valors de referència de PSA estratificat per edats segons Guidelines AUA 2009)

El valor predictiu del PSA en valors entre 4 i 10 ng/ml ronda entorn el 30% (20). Aquest fet es deu fonamentalment, al solapament existent entre els pacients amb càncer de pròstata i hiperplàsia benigna de pròstata (HBP). És per això que s'han desenvolupat noves mesures que també utilitzen el PSA com són: **Densitat del PSA** (PSA total ng/ml/ volum prostàtic en cc). **Velocitat del PSA** (es considera elevat qualsevol increment anual superior a 0.75ng/ml). **Percentatge de PSA lliure** (PSA lliure / PSA total), ajuda a discriminar entre patologia

benigna (HBP) i neoplàsica (21). Així doncs si la ràtio de PSA és $<0'18^*$ és més probable que l'increment del PSA sigui conseqüència d'una neoplàsia.

* (La xifra és orientativa i depèn del laboratori de referència)

El PSA també s'utilitza en l'estadiatge del càncer de pròstata, i en el seguiment de pacients en observació. O un cop sotmesos a tractament per avaluar el resultat dels tractaments i detectar possibles recidives.

2.2.3 Ecografia prostàtica transrectal

Aquesta és una tècnica bàsica, de baix cost, de disponibilitat universal, que permet obtenir un càlcul del volum prostàtic molt acurat; i que ha permès reinterpretar el model anatòmic prostàtic proposat per Mc Neal.

Des del punt de vista de detecció de lesions sospitoses de neoplàsia prostàtica, aquesta es presenta com hipoecoica en un 60-70% dels casos, isoecoica en un 40% i molt poc freqüentment de forma hiperecoica (22). Això implica que aquesta tècnica tingui un baix rendiment diagnòstic. Encara més en els casos en que ens disposem a realitzar un diagnòstic precoç. Actualment l'ecografia prostàtica no es considera una tècnica diagnòstica de càncer.

Darrerament s'ha aconseguit millores tècniques, tant de software com de hardware dels equips. Amb l'implementació de tècniques doppler; de contrast vascular i d'ecografia 3D. De les dues primeres s'espera que ajudin a detectar les zones sospitoses de neoplàsia, i de la darrera que ajudi a reduir la variabilitat d'interpretació interobservador. I permeti localitzar les zones a biopsiar.

Cal esmentar, que el paper més important de l'ecografia transrectal fins a dia d'avui; és dirigir la biòpsia prostàtica.

2.2.4 Biòpsia prostàtica ecodirigida

Al principi les biòpsies de pròstata es realitzaven guiades amb el tacte rectal. Posteriorment amb la implantació de l'ecografia transrectal, va ser possible dirigir la punció a l'àrea sospitosa o desitjada. Fins que es va instaurar una estandarització en la presa de la biòpsia.

El primer model estandaritzat per a realitzar les biòpsies de forma aleatòria; no únicament sobre les zones que l'ecografista considerava sospitoses, fou el de Hodge (11). Consistent en realitzar 6 biòpsies un en cada sextant en que es dividia la imatge ecogràfica; totes elles de la zona perifèrica.

A posteriori, s'han proposat altres models per augmentar el rendiment de les biòpsies en pacients amb risc de tenir càncer de pròstata. Com són: El model de 8 cilindres (incloent 2 cilindres de la glàndula central), el model de 12 mostres; i biòpsies per saturació en que s'arriben a extreure fins 24 cilindres.

2.2.5 Tomografia Axial Computaritzada (TAC)

Diferents estudis, han demostrat, que aquesta tècnica d'imatge no és útil per el diagnòstic del càncer de pròstata. El seu paper és limita a la detecció d'adenopaties regionals, en els casos en que l'estadiatge ho precisa.

En canvi pot ser essencial en el tractament. En el cas de tractar-se al pacient amb radioteràpia sigui externa o braquiteràpia (23, 24). Per a poder planificar l'àrea a tractar, i disminuir d'aquesta manera l'afecció a òrgans veïns i en conseqüència els efectes secundaris.

2.2.6 Ressonància Magnètica (RMN)

2.2.6.1. Anatomia Prostàtica per RMN.

La Ressonància Magnètica Nuclear (RMN) es basa en l'interacció entre nuclis atòmics sota l'influència d'un camp magnètic extern i un camp electromagnètic d'una freqüència determinada.

El principi bàsic és, si bé les propietats magnètiques de cada àtom depenen bàsicament de la composició del seu nucli (nombre de protons i de neutrons), l'ambient al voltant d'aquest àtom també té un efecte (fenomen com el d'apantallament electrònic o acoblament de spin).

Això fa possible que cada àtom, o que àtoms equivalents, en una molècula donin una senyal diferent en l'espectre de RMN. Així doncs a partir d'un camp magnètic generat, s'aconsegueix produir canvis energètics del protons dels àtoms d'hidrogen. Aquests canvis els podem detectar, i conseqüentment mitjançant la integració d'un procés informàtic podem generar una imatge morfològica. En el cas de la pròstata hem d'emprar la seqüència T2 per obtenir un model el més similar possible al que s'ha descrit anteriorment; el proposat per McNeal.

La glàndula central es troba formada per la zona central i transicional.

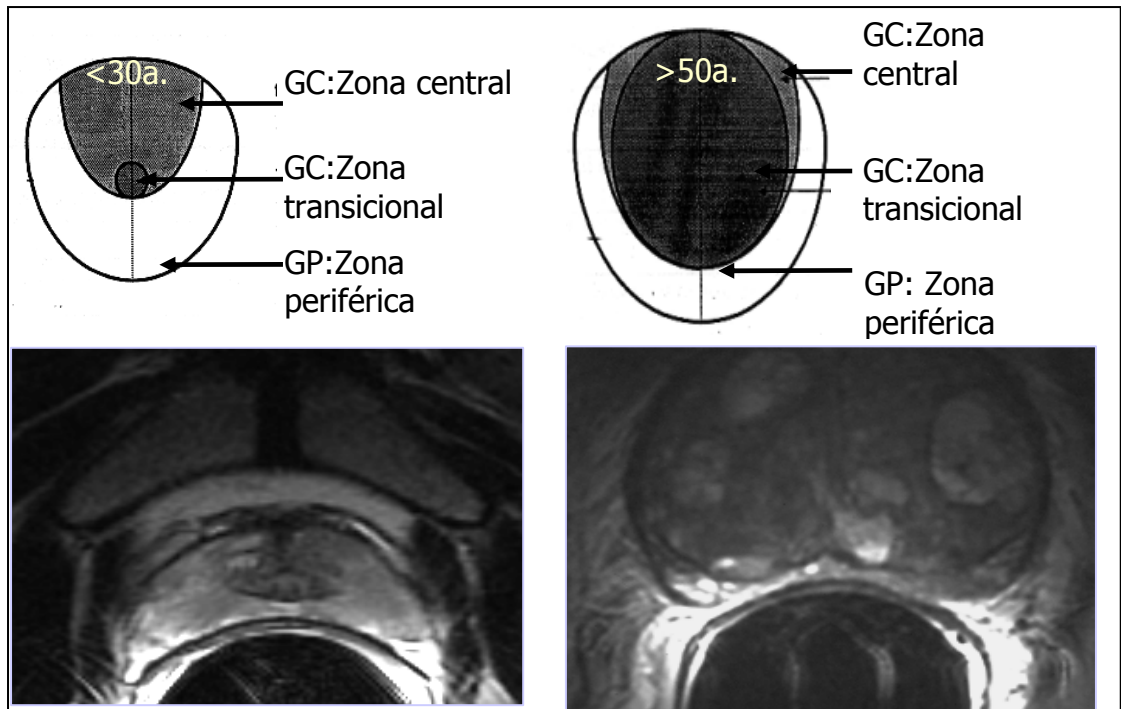


Figura 5. Esquema d'anatomia zonal normal i imatge RM corresponent, per edat, en el pla axial en seqüència T2 a) esquema i RM en població < 30 anys (esquerra) b) esquema i RM en població > 50 anys (dreta)

Característiques de la senyal.

- estroma fibromuscular ---- baixa senyal
- zona perifèrica ----- hipersenyal
- càpsula prostàtica ----- banda hipointensa
- glàndula central: ----- heterogènia/hipointensa

2.2.6.2. Càncer de pròstata i RMN.

Habitualment el càncer de pròstata mostra una senyal hipointensa, a la zona perifèrica que és generalment hiperintensa. El problema és localitzar el càncer quan aquest no és hipointens o bé valorar la glàndula central que ja és de per si hipointensa.

En el cas dels estudis fets sobre la glàndula perifèrica, la senyal hipointensa detectada en aquesta zona és un signe molt sensible però poc específic de càncer (25, 26).

2.2.6.3. RM amb espectroscòpia de pròstata. (RMNE)

L'espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear (RMNE) és una tècnica empleada principalment en l'elucidació d'estructures

moleculars. És a dir serveix per poder determinar quins elements componen determinades estructures.

A grans trets, el principi en el que es basa é el següent:

- Alguns nuclis dels àtoms que conformen les molècules que integren les cèl·lules del nostre cos quan les sotmetem a un camp magnètic extern absorbeixen la radiació electromagnètica despres. Ho fan adquirint un nivell d'energia d'acord amb la regió de les freqüències de radi; segons l'espectre de transició de nivell energètics dels electrons que integren de cada àtom.
- Com la freqüència exacta d'aquesta absorció depèn de l'entorn d'aquests nuclis, es pot emprar per determinar l'estructura de la molècula on es troben aquests àtoms.
- La RM espectroscòpia permet obtenir un perfil metabòlic d'un determinat vòxel de la glàndula.

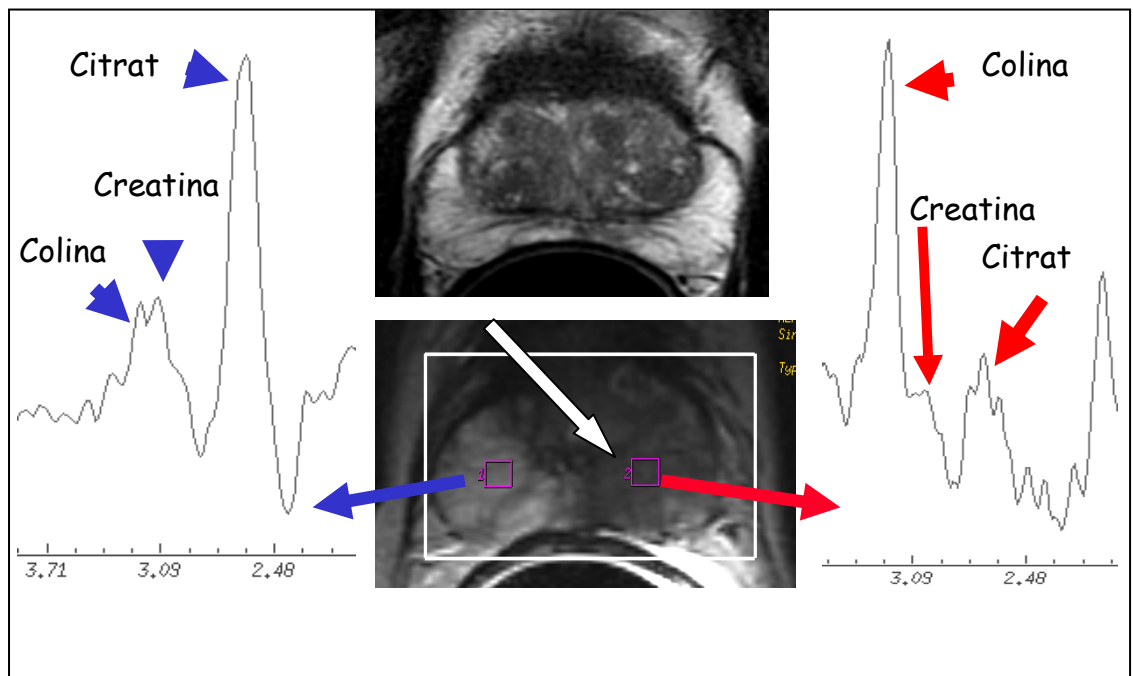


Figura 6. Corbes d'espectroscòpia per RM. Càncer de pròstata en lòbul esquerra (fletxa blanca)

Eix X: freqüència unitats (ppm, parts per milió)

Eix y: intensitat (no té unitats)

S'utilitzen a la pròstata les molècules de colina ; creatina i citrat, per avaluar-ne els espectres. En condicions normals el citrat és produït pel líquid prostàtic. La zona perifèrica en secreta més que la zona central, perquè aquesta darrera conté menys teixit glandular. En el cas de la zona perifèrica en condicions normals, obtindrem índexs alts de citrat i intermitjos de colina. En el cas de que es tracti de teixit neoplàsic, s'observarà un increment de la colina i una reducció del citrat.

En el teixit neoplàsic el citrat disminueix per la pèrdua de la morfologia ductal de la glàndula, i augmenta la colina perquè augmenta l'activitat de proliferació cel·lular(27).

En el cas de la glàndula central que és on s'estableix l'hiperplàsia benigna de pròstata (HBP). Ens trobem que es solapa la xifra de citrat que prové de l'hiperplàsia i el que es deixa de produir per l'eventual teixit neoplàsic. El que si que s'objectiva és l'augment de la colina en el teixit neoplàsic d'una manera notable.

Així doncs per evitar el fenomen de solapament (és a dir que l'increment de citrat de la HBP compensés, la disminució fruit d'una neoplàsia) es realitza la valoració emprant:

Els índex:

colina+creatina/ citrat (CC/Ci), la creatina es constant tant en el teixit neoplàsic com en el normal.

UNITATS: segons els treballs de Kurhanewicz (28).

Moderada sospita de malignitat: si CC/Ci >2DS de la normalitat (>0'75)

Elevada sospita de malignitat si CC/Ci >3 DS de la normalitat (>0'86)

A part de detectar el càncer de pròstata és important localitzar-lo per poder optimitzar el diagnòstic de confirmació mitjançant la biòpsia transrectal ecodirigida. Així doncs el que es realitza és un estudi per zones de la pròstata, és una tècnica en tres dimensions en que sobre l'imatge de RM de la pròstata es mostren les corbes del espectres de determinades àrees.

2.3 Localització del càncer de pròstata amb RMN amb espectroscòpia

Tal i com s'ha dit abans en les àrees que continguin cèl·lules neoplàsiques hi trobarem un increment dels nivells de colina i una disminució de les xifres de citrat.

El fet d'introduir un estudi metabòlic sobre un de morfològic, fins ara havia obtingut uns resultats amb una precisió moderada. Amb la RMN amb espectroscòpia s'obté un valor predictiu positiu del 92 % i un valor predictiu negatiu del 86% (29). El falsos positius que s'obtenien amb la RMN, fruit de l'hemorràgia post biòpsia o la prostatitis amb l'espectroscòpia es redueixen considerablement. És important de cara al diagnòstic, poder localitzar la zona sospitosa de cara a poder-ne dirigir la presa de la biòpsia. Fins ara s'havia estat emprant la localització per quadrants és a dir; es divideix la imatge de RMN que és de dos dimensions, però el que analitza és l'activitat metabòlica dels vòxels que hi són representats. D'aquesta manera es pot determinar on s'ubica l'àrea sospitosa i cap on s'ha de dirigir la majoria de preses de biòpsia per confirmar el diagnòstic.

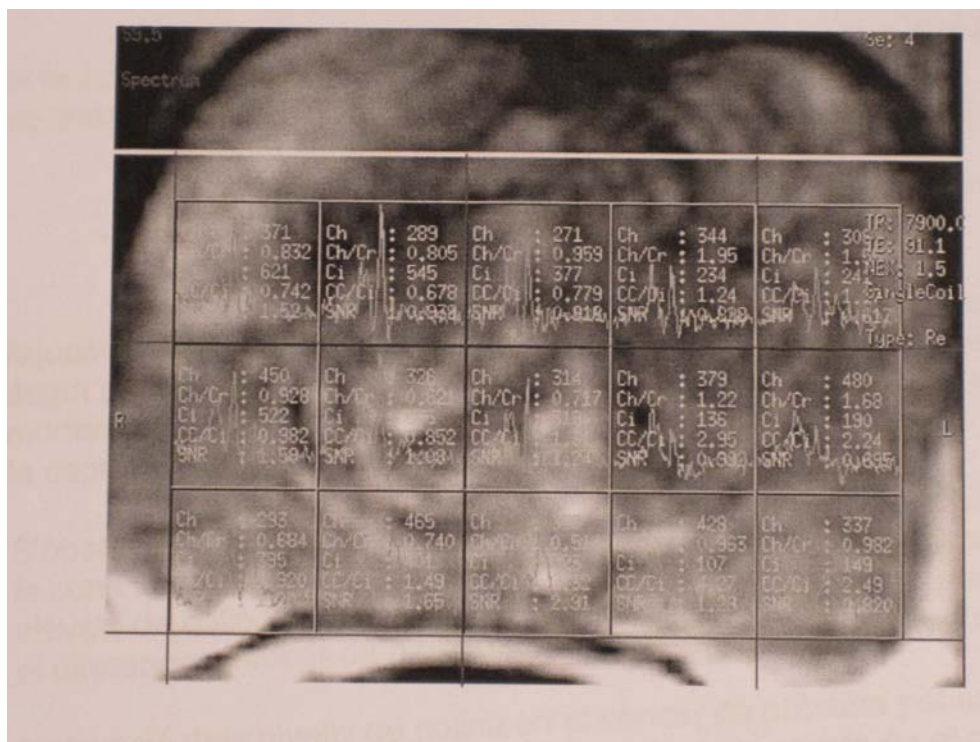


Figura 7: Correspondència de vòxels estudiats amb espectroscòpia amb la zona prostàtica corresponent.

2.4 Ús de la RMN amb espectroscòpia per a la detecció de càncer de pròstata, ubicat a la glàndula central prostàtica

Com s'ha presentat al principi d'aquest treball, la majoria dels càncers de pròstata es localitzen a la glàndula perifèrica. Això ha fet que històricament amb l'inici de les biòpsies prostàtiques ecodirigides; s'insistís en la presa de mostres de la glàndula perifèrica. És per això que hi ha pacients amb xifres de PSA elevades amb múltiples biòpsies de pròstata negatives i que fins que no es biòpsia la glàndula central prostàtica; sigui mitjançant biòpsia transrectal o bé fent una ressecció transuretral prostàtica (RTUP) no s'arriba al diagnòstic. Hi ha dos estudis que suggereixen que la RMNE pot ser útil per detectar també els càncers ubicats en la glàndula central (30,31); amb això es podria evitar la demora diagnòstica en aquells pacients amb afecció de la glàndula central.

3. HIPÒTESIS

El carcinoma prostàtic es manifesta preferentment a la zona perifèrica de la pròstata. Com s'ha repassat anteriorment a la zona central li corresponen menys d'un terç del càncers diagnosticats. Aquests darrers; en ocasions es difícil diagnosticar-los, ja que la majoria d'esquemes de biòpsia prostàtica van dirigides a la glàndula perifèrica.

És per això que en casos de pacients amb xifres de PSA elevades de forma persistent amb biòpsies transrectals prèvies negatives s'indica la realització d'una ressecció transuretral de pròstata per obtenir abundant material per a biòpsia (32, 33). Això permet diagnosticar aquests pacients de manera més incipient.

Darrerament el diagnòstic precoç del càncer de pròstata ha augmentat gràcies a l'ús de noves eines de laboratori i l'incorporació de noves tècniques d'imatges. D'aquestes, la Ressonància Magnètica amb Espectroscòpia (RMNE), ha afegit l'estudi metabòlic simultani a la realització d'una prova d'imatge de la pròstata; per poder identificar aquells subjectes amb més risc de tenir una neoplàsia de pròstata. Però sobretot s'ha erigit com una eina molt útil per identificar aquells pacients amb PSA elevats de forma persistent però que aquest no és fruit d'un càncer prostàtic.

Intentarem demostrar la següent hipòtesis: "La ressonància magnètica amb espectroscòpia és una eina que des del punt de vista diagnòstic, analitza tota la glàndula; perquè investiga tan la glàndula perifèrica prostàtica com la glàndula prostàtica central"

4. OBJETIU DEL TREBALL

Disposem d'un grup de pacients seleccionats per un mateix uròleg amb xifres de PSA elevades. És a dir, PSA per sobre dels límits de la normalitat donat els seu context clínic. Aquests van acceptar sotmetre's a una biòpsia de pròstata transrectal per a l'obtenció de material histològic. D'aquests es van recollir: xifres de PSA, densitat de PSA, ràtio de PSA, estudi anatomopatològic dels cilindres obtinguts per a la biòpsia (en alguns casos el de la peça de prostatectomia radical, adenomectomia retropúbica o RTU prostàtica), estudi d'imatge amb RMN i estudi amb RMNE.

Utilitzant aquests paràmetres, ens disposem a comparar l'eficàcia de la RMNE en el diagnòstic de càncer de pròstata ubicat a la glàndula central, respecte de l'eficàcia demostrada a la glàndula perifèrica.

OBJECTIUS PRIMARIS:

- 1) Demostrar l'eficàcia diagnòstica de càncer a la zona central prostàtica mitjançant la RMNE.
- 2) Comparar l'eficàcia d'aquesta eina a la zona central respecte la zona perifèrica.

OBJECTIUS SECUNDARIS:

- 1) Determinar quan efectuar la RMNE en els casos de sospita de càncer i biòpsia prostàtica prèvia negativa.
- 2) Calcular la probabilitat de deixar càncer sense diagnosticar a la zona central utilitzant la RMNE.
- 3) Utilitzar un sistema de càlcul estadístic de dades categòriques aparellades, i realitzar models de regressió logística per determinar: l'àrea sota la corba dels supòsits plantejats així com llur sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i negatiu.

5. MATERIAL I MÈTODES

5.1 Selecció de pacients

Entre 2004 i 2009 243 pacients es van seleccionar per tenir un PSA elevat (mitja: 9.85ng/ml) presentant una ràtio de PSA d'entre 4-41%. Es va obtenir consentiment informat de tots els pacients per a l'entrada en l'estudi. Aquests pacients eren pacients considerats subjectes amb PSA elevats donat el seu context clínic.

Als pacients se'ls proposava la realització d'una RMNE prèvia a la realització de la biòpsia transrectal, i aquesta darrera no es practicava mai més enllà d'un mes posterior a la pràctica de la RMNE.

Es van descartar de l'estudi a 21 pacients. Els motius d'exclusió foren: perquè no es va poder recuperar l'informe d'anatomia patològica, per problemes de tècnica en l'adquisició d'imatges, o per no poder interpretar les imatges. Al final el nombre de subjectes a estudi es limità a 222 pacients.

Cal fer especial menció, al fet que dels individus estudiats n'hi havia que era el primer cop que se sotmetien a una biòpsia de pròstata (n=110) i d'altres que ja hi havien estat sotmesos almenys un cop (n=112).

5.2 Tacte rectal

A tots els pacients se'ls va practicar el tacte rectal previ a la indicació de la biòpsia de pròstata; i es va repetir en el moment de realitzar la biòpsia transrectal de pròstata.

Les pròstates amb asimetries, induracions o nòduls es van considerar anormals.

5.3 Determinació de PSA

Les mostres de PSA es van realitzar sempre abans de la realització del tacte rectal i es van processar al mateix laboratori. Es va obtenir la xifra de PSA total i la de PSA lliure i posteriorment es va calcular la ràtio de PSA.

5.4 RMN amb espectroscòpia (Adquisició)

RMN.

Per l'adquisició de les imatges de RMN es va utilitzar una màquina de cos complet de 1.5 T (Signa Horizon; GE Medical Systems, Milwaukee, Wis. V.12.0). Es va emprar una bobina de cos complet per a realitzar l'excitació, i una bobina endorectal per rebre el senyal (Endo ATD

Medrar, Pittsburg, Pa). El pacient es col·locava en posició de recumbent lateral i el globus de la sonda endorectal s'insuflava amb aire fins a 80-100 ml.



Right Lateral Recumbent



Left Lateral Recumbent

Figura 8. Posició de Recumbent lateral dret i esquerre

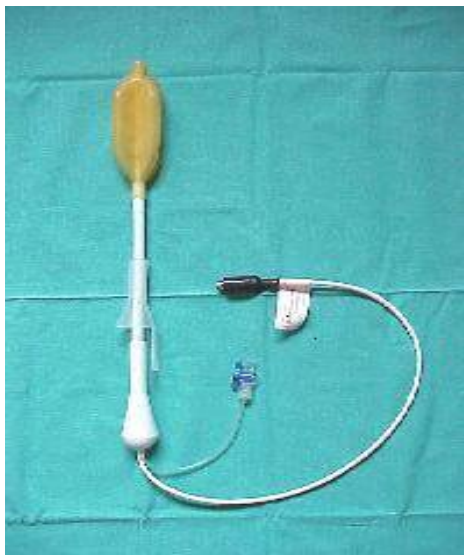


Figura 9. Sonda endorectal emprada com a antena per a recepció de la senyal de RMN, (s'observa el globus endorectal).

L'adquisició de seqüències fou:

1)

T1 transversa amb els següents paràmetres:

Temps de repetició/ temps d'eco 500msec/12msec

Secció: 5 mm

Intersention gap: 1 mm

Field view: 24 cm

Matriu: 256 x 192

Encoding frequency transversa

Una excitació de la regió pèlvica de la bifurcació aòrtica fins la sínfisis del pubis.

2)

T2 transversa i coronal d'alta resolució de la pròstata i vesícules seminals amb els paràmetres següents:

Temps de repetició/ temps d'eco 5000msec/102msec

Secció: 3 mm

Intersention gap: 0 mm

Field view: 14 cm

Matriu: 256 x 192

Encoding frequency anterior-posterior

Tres excitacions

RMNE.

Les imatges es va adquirir després de revisar la seqüència transversa en T2. La graella en que dividim la pròstata es va posicionar sobre les imatges de la pròstata adquirides en T2. Per a l'adquisició de la ressonància magnètica amb espectroscòpia (RMNE) en 3D, es va emprar una seqüència que optimitza la detecció quantitativa de citrat i colina anomenada PRESS (water en lipid supressed double spin-echo point resolved spectroscopy). Per aconseguir la supressió d'aigua –lípid es va utilitzar una inversió de banda selectiva amb una tècnica de desfase de gradients. Es va utilitzar uns polsos de saturació pels vòxels del voltant per eliminar les senyals procedents dels teixits adjacents sobretot del teixit periprostàtic i del recte. Per considerar la imatge com a homogènia, es va utilitzar la ressonància de l'aigua a mitja alçada i profunditat del volum adquirit. Es calculava de forma automàtica pel software i es considerava adient si no era superior a 15 Hz per un volum inferior de 58 cm³.

L'adquisició es va realitzar amb una resolució espacial de 0.24-0.34 cm³, amb unes matrius espectrals amb una codificació de fase de:1000/130 milisegons de 16 x 8 x 8 (1024 voxels)i amb un temps d'adquisició de 19.

La durada de tot el procediment, considerant el posicionament del pacient la introducció del coil i l'adquisició de les diferents seqüències fou de 50 minuts per pacient.

Per el processament de les imatges 3D RMNE i l'alineament amb les imatges de RMN es va utilitzar el software comercial (Functool, GE Medical Systems). L'espectre metabòlic de les diferents regions era quantificat i reconstruït en aquest mateix moment utilitzant el mateix software.

Les àrees pic de Colina, Citrat i Creatina es van calcular utilitzant la integració numèrica .

Es generaven els mapes de ràtio metabòlica Colina + Creatina / Citrat. **[CC/Ci]**.

Els valors de la senyal degudes al soroll es calculaven de forma automàtica; com la ràtio entre el pic de Citrat o de Colina i la desviació estàndard del soroll sobre el rang de 0.40-0.96 ppm.

Els vòxels es van considerar tributaris d'estudi si contenien al menys el 75% de la zona perifèrica prostàtica. I amb un ràtio de senyal-soroll major que 5:1, i no tenien contaminació espectroscòpica per no haver-ne suprimit de forma adient el greix o l'aigua.

5.5 RMN amb espectroscòpia (Valoració de les imatges)

La interpretació de les imatges va anar a càrrec de tres radiòlegs amb una llarga experiència; d'entre 4 i 12 anys; interpretant imatges de RMN i RMNE de pròstata. Les imatges es valoraven per consens i sense accés a les troballes o informació clínica.

La comparació entre la RMN i la 3D RMNE es realitzava només en aquelles seccions considerades per a la 3D RMNE.

Per a la localització del tumor la pròstata es va dividir a través de la línia mitja , l' àpex, la zona mitja i la base de la pròstata, aquesta divisió es va practicar a la zona perifèrica, la glàndula central es va dividir en dues regions. Obtenint 8 regions i assignant un número a cada regió.

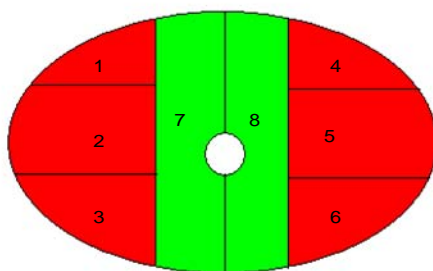


Figura 10. Esquema que representa les seccions en que es dividia la imatge prostàtica.

L'avaluació de les imatges es va fer en dues fases. La primera, els tres radiòlegs van puntuar les imatges en T2 utilitzant una escala de 1 a 5.

La presència d'una imatge amb hiposenyal a la zona perifèrica es considerada com a suggestiva de tumor, partint d'aquesta informació es va estandarditzar l'escala de la següent manera.

- 1: no tumor
- 2: probablement no tumor
- 3: possible tumor
- 4: probable tumor
- 5: tumor present

Després i no abans de tres setmanes s'interpretaven les imatges de RMNE per les RMN valorades prèviament.

Totes les RMNE i RMN va ésser interpretades de forma randomitzada i independentment.

En el cas de les imatges obtingudes per RMNE també es va aplicar una escala de 1 a 5. Per definir les 5 categories proposades es van utilitzar els valor mitjans de la ràtio $[CC]/Ci$ respecte de la ràtio mitjana de $[CC]/Ci$ del teixit prostàtic sa, segons publicacions prèvies recents (33).

- 1: $[CC]/Ci < 0.5$
- 2: $[CC]/Ci \geq 0.5$ i < 0.6
- 3: $[CC]/Ci \geq 0.6$ i < 0.7
- 4: $[CC]/Ci \geq 0.7$ i < 0.8
- 5: $[CC]/Ci \geq 0.8$

5.6 Biòpsia Transrectal

Tots els pacients previ a la realització de la prova van donar consentiment per escrit. Es va realitzar una preparació amb profilaxis antibiòtica amb ciprofloxacino 500 mg/12 hores; iniciant la primera presa 24 hores abans del procediment i posteriorment seguint-lo 3 dies més. El mateix dia de la prova s'administrava un enema de neteja.

L'ecògraf utilitzat sempre va ser el mateix (Siemens Allegra ultrasound amb un transductor de 6.5 MHz). La presa de biòpsia es va realitzar amb pistola de biòpsia (Manan), emprant una agulla de 18 gauge (Bard Urological, Covington, Georgia. USA).

Fins el 2007 s'obtenien 10 cilindres. En els casos de pacients sense imatges suggestives de neoplàsia a la RMNE s'obtenia un cilindre de cada regió abans descrita (àpex, zona mitja i base de la pròstata i glàndula central de cada lòbul prostàtic), els dos cilindres restants corresponien a altres zones de la pròstata perifèrica. En els casos de

pacients amb zones sospitoses de càncer per RMNE es prenen igualment biòpsies de les vuit regions descrites; i els dos cilindres restants s'obtenien de les zones sospitoses.

A partir del 2007, per adaptar la presa de mostres a l'estàndard diagnòstic del moment, es va passar a obtenir 12 cilindres. Es va mantenir l'esquema anterior i els dos cilindres extrems es dirigien a la zona lateral de cada lòbul prostàtic.

5.7 Estàndard de referència: estudi anatomopatològic

El material obtingut de la biòpsia, va ésser interpretat sempre per el mateix patòleg, amb àmplia experiència en patologia prostàtica. El material emprat per a l'estudi foren en la majoria dels casos els cilindres prostàtics de la biòpsia transrectal; també es van analitzar els fragments de la ressecció transuretral de pròstata, la peça d'adenomectomia o la peça de prostatectomia radical en pacients tributaris d'aquests tractaments.

En el cas dels cilindres s'incloïa la determinació del nombre de cilindres positius i el percentatge de positivitat de cada cilindre, i es registrava la zona afectada segons l'esquema abans detallat.

5.8 Anàlisi estadístic

L'anàlisi estadístic es va realitzar de forma separada, considerant la glàndula central i la glàndula perifèrica.

En el cas de la glàndula perifèrica es van considerar les 6 regions determinades per la RMN i RMNE. Es va considerar com a neoplàsica si almenys una d'aquestes regions, era positiva per a càncer en el moment de realitzar l'estudi anatomopatològic.

En el cas de la glàndula central, es va considerar neoplàsica si almenys, una de les dues regions en que la dividíem era positiva al realitzar l'estudi anatomopatològic de les mostres obtingudes al realitzar la biòpsia transrectal.

Les variables RMN i RMNE es varen categoritzar en una escala ordinal de 1 a 5. Es va utilitzar un model de regressió logística binari per estimar el seu poder diagnòstic. La falta de linealitat va aconsellar reduir el nombre de categories de 5 a 3 i treballar amb variables indicadores. Les noves categories varen ser les següents:

- RMN:

RMN(1-6)0 = 1-2, categoria de referència.

RMN(1-6)1 = 3

RMN(1-6)2 = 4-5

- RMNE:

RMNE(1-6)1 = 1-2, (categoria de referència)

RMNE(1-6)2 = 3

RMNE(1-6)3 = 4-5

En la glàndula central es va emprar la divisió en dues categories, tant per la RMN com per la RMNE

RMN(7-8)1 = 1-2 (categoria de referència)

RMN(7-8)2 = 3-5

RMNE(7-8)1 = 1-2, (categoria de referència)

RMNE(7-8)2 = 3-5

Per cadascuna de les variables es va estimar la odds ratio (OR) de cada categoria en relació a la categoria de referència, i es va estimar el poder predictiu (precisió) per el càncer de pròstata.

La precisió dels models predictius, es va estimar emprant el càlcul de les àrees sota la corba (AUC) de les corbes ROC (receiver operating characteristics). Traçades sobre l'estimació de probabilitats estimades a partir dels corresponents models de regressió logística.

Per cada variable predictiva, els límits de confiança establerts van ésser de (95%) per a la odds ratio.

La odds ràtio de cada categoria es comparava amb la OR=1 de la categoria de referència. La comparació es basava en la normalitat del logaritme de la OR. Per comparar la precisió de cada variable predictiva amb la precisió de tot el model, les AUC de les corresponents ROC, es van comparar utilitzant l'algoritme de DeLong, Clarke-Pearson.

Les anàlisis es van realitzar utilitzant un software estadístic (Stata 9.0; Stata, College Station, Texas, USA).

Tots els valors $p < 0.05$ es van considerar estadísticament significatius.

6. RESULTATS

6.1 Característiques dels pacients:

La edat mitja dels pacients va ser de 61'72 anys.

La mitjana del PSA va ser de : 9.85 ng/ml

Ràtio de PSA: mitjana 13.58 (4----41%)

6.1 Variables avaluades

Anatomia patològica de la glàndula central i perifèrica, podent esser positiva o negativa.

Glàndula perifèrica: 68 positives

Glàndula central: 34 positives

RMN i RMNE: es detallen en els següents apartats

6.3 Relació de les variables avaluades:

6.3.1: Biòpsia glàndula central vs glàndula perifèrica

Descripció de la mostra: BIAP_16M vs BIAP_78M

BIAP_16M = Màxim valor de la biòpsia o la AP en els lòbuls perifèrics 1-6
[zona ZP]

BIAP_78M = Màxim valor de la biòpsia o la AP en els lòbuls perifèrics 7 i 8
[zona ZC]

0 = negatiu; 1 = positiu

```
tabulate BIAP_16M BIAP_78M, cell chi2 column gamma row
```

```
+-----+
| Key   |
+-----+
|       |
| frequency |
| row percentage |
| column percentage |
| cell percentage  |
+-----+
```

BIAP_16M	BIAP_78M		Total
	0	1	
0	146	8	154
	94.81	5.19	100.00
	77.66	23.53	69.37
	65.77	3.60	69.37
1	42	26	68
	61.76	38.24	100.00
	22.34	76.47	30.63
	18.92	11.71	30.63
Total	188	34	222
	84.68	15.32	100.00
	100.00	100.00	100.00
	84.68	15.32	100.00

Pearson chi2(1) = 39.7044 Pr = 0.000
gamma = 0.8374 ASE = 0.066

Prob[ZP=1] = 68/222 = 0.3063 Prob[ZP=1 | ZC=1] = 26/34 = 0.7647
Prob[ZC=1] = 34/222 = 0.1532 Prob[ZC=1 | ZP=1] = 26/68 = 0.3824

logistic BIAP_16M BIAP_78M

Logistic regression	Number of obs	=	222
	LR chi2(1)	=	36.73
	Prob > chi2	=	0.0000
Log likelihood = -118.41261	Pseudo R2	=	0.1343

BIAP_16M	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
BIAP_78M	11.29762	4.977612	5.50	0.000	4.763833 26.79275

Observem una clara relació entre l'afecció de la glàndula central i la glàndula perifèrica. Calculant l'odds ràtio observem que els pacients afectes de la zona central tenen un risc 11 vegades superiors de tenir també afectada la zona perifèrica.

6.3.2: RMN vs biòpsia glàndula perifèrica

Presentem a continuació les tabulacions efectuades segons les 5 categories en que dividim els resultats de la RMN:

RMN_16M vs BIAP_16M

RMN = Ressonància [escala ordinal 1 a 5]

tabulate RMN_16M BIAP_16M, cell chi2 column gamma row

Key
frequency
row percentage
column percentage
cell percentage

RMN_16M	BIAP_16M		Total
	0	1	
1	24	0	24
	100.00	0.00	100.00
	15.58	0.00	10.81
	10.81	0.00	10.81
2	94	14	108
	87.04	12.96	100.00
	61.04	20.59	48.65
	42.34	6.31	48.65
3	35	42	77
	45.45	54.55	100.00
	22.73	61.76	34.68
	15.77	18.92	34.68
4	1	9	10
	10.00	90.00	100.00
	0.65	13.24	4.50
	0.45	4.05	4.50
5	0	3	3
	0.00	100.00	100.00
	0.00	4.41	1.35
	0.00	1.35	1.35
Total	154	68	222
	69.37	30.63	100.00
	100.00	100.00	100.00
	69.37	30.63	100.00

Com s'ha comentat anteriorment, es realitza un reajustament reconvertint a 3 les categories de la RMN, quedant la relació de RMN vs biòpsia a la glàndula perifèrica de la següent manera:

RMN_16M012 = 0 si RMN_16=1,2

RMN_16M012 = 1 si RMN_16=3

RMN_16M012 = 2 si RMN_16=4,5

`tabulate RMN_16M012 BIAP_16M, cell chi2 column gamma row`

Key
frequency
row percentage
column percentage
cell percentage

RMN_16M012	BIAP_16M		Total
	0	1	
0	118	14	132
	89.39	10.61	100.00
	76.62	20.59	59.46
	53.15	6.31	59.46
1	35	42	77
	45.45	54.55	100.00
	22.73	61.76	34.68
	15.77	18.92	34.68
2	1	12	13
	7.69	92.31	100.00
	0.65	17.65	5.86
	0.45	5.41	5.86
Total	154	68	222
	69.37	30.63	100.00
	100.00	100.00	100.00
	69.37	30.63	100.00

Realitzem la regressió logística per determinar l'odds ràtio i calcular la corba ROC I determinar-ne l'àrea sota la corba

```
logistic BIAP_16M RMN_16M012_1 RMN_16M012_2
```

```
Logistic regression                                Number of obs   =      222
                                                    LR chi2(2)      =      71.11
                                                    Prob > chi2     =      0.0000
Log likelihood = -101.22144                        Pseudo R2       =      0.2600
```

BIAP_16M	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
RMN_16M012_1	10.11429	3.678655	6.36	0.000	4.958448	20.63121
RMN_16M012_2	101.1429	109.086	4.28	0.000	12.21477	837.5005

```
lroc, nograph
```

```
Logistic model for BIAP_16M
```

```
number of observations =      222
area under ROC curve   =    0.7982
```

Utilitzant aquest model, emprant només la RMN i determinant el programa estadístic emprat el punt de tall de la corba ROC construïda obtenim les següents dades:

```
lsens, genprob(cut) gensens(sens) genspec(specif) replace nograph
```

```
estat classification, cutoff(0.50)
```

```
Logistic model for BIAP_16M
```

Classified	True		Total
	D	~D	
+	54	36	90
-	14	118	132
Total	68	154	222

```
Classified + if predicted Pr(D) >= .5
```

```
True D defined as BIAP_16M != 0
```

Sensitivity	Pr(+ D)	79.41%
Specificity	Pr(- ~D)	76.62%
Positive predictive value	Pr(D +)	60.00%
Negative predictive value	Pr(~D -)	89.39%

False + rate for true ~D	Pr(+ ~D)	23.38%
False - rate for true D	Pr(- D)	20.59%
False + rate for classified +	Pr(~D +)	40.00%
False - rate for classified -	Pr(D -)	10.61%

```
Correctly classified 77.48%
```

6.3.3: RMN vs biòpsia glàndula central

RMN_78M vs BIAP_78M

```
tabulate RMN_78M BIAP_78M, cell chi2 column gamma row
```

Key
frequency
row percentage
column percentage
cell percentage

A continuació es presenta els resultats segons les 5 categories, no hi cap pacient que es classifiqués com a categoria 5 pel que s'ha el·liminat aquesta fila.

RMN_78M	BIAP_78M		Total
	0	1	
1	14	0	14
	100.00	0.00	100.00
	7.45	0.00	6.31
	6.31	0.00	6.31
2	169	22	191
	88.48	11.52	100.00
	89.89	64.71	86.04
	76.13	9.91	86.04
3	5	9	14
	35.71	64.29	100.00
	2.66	26.47	6.31
	2.25	4.05	6.31
4	0	3	3
	0.00	100.00	100.00
	0.00	8.82	1.35
	0.00	1.35	1.35
Total	188	34	222
	84.68	15.32	100.00
	100.00	100.00	100.00
	84.68	15.32	100.00

A continuació i com s'ha explicat abans es realitza la nova categorització de la RMN en aquest cas quedant dues categories:

RMN_78M01_=0 si RMN=1,2

RMN_78M01_=1 si RMN=3,4,5

`tabulate RMN_78M01_1 BIAP_78M, cell chi2 column gamma row`

Key			
frequency			
row percentage			
column percentage			
cell percentage			
RMN_78M01_1	BIAP_78M		Total
	0	1	
0	183	22	205
	89.27	10.73	100.00
	97.34	64.71	92.34
	82.43	9.91	92.34
1	5	12	17
	29.41	70.59	100.00
	2.66	35.29	7.66
	2.25	5.41	7.66
Total	188	34	222
	84.68	15.32	100.00
	100.00	100.00	100.00
	84.68	15.32	100.00

Realitzem com en el cas de la glàndula perifèrica un regressió logística i determinem l'àrea sota la corba ROC (AUC)

```
logistic BIAP_78M RMN_78M01_1
```

```
Logistic regression                                Number of obs   =      222
                                                    LR chi2(1)      =      29.74
                                                    Prob > chi2     =      0.0000
Log likelihood = -80.176703                        Pseudo R2      =      0.1565
```

BIAP_78M	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
RMN_78M01_1	19.96364	11.54189	5.18	0.000	6.428671 61.9952

```
lroc, nograph
```

```
Logistic model for BIAP_78M
```

```
number of observations =      222
area under ROC curve   =    0.6632
```

Utilitzant aquest model, emprant només la RMN i determinant el programa estadístic emprat el punt de tall de la corba ROC construïda obtenim les següents dades i valors predictius:

```
lsens, genprob(cut) gensens(sens) genspec(specif) replace nograph
```

```
estat classification, cutoff(0.70)
```

```
Logistic model for BIAP_78M
```

Classified	True		Total
	D	~D	
+	12	5	17
-	22	183	205
Total	34	188	222

```
Classified + if predicted Pr(D) >= .7
True D defined as BIAP_78M != 0
```

Sensitivity	Pr(+ D)	35.29%
Specificity	Pr(- ~D)	97.34%
Positive predictive value	Pr(D +)	70.59%
Negative predictive value	Pr(~D -)	89.27%
False + rate for true ~D	Pr(+ ~D)	2.66%
False - rate for true D	Pr(- D)	64.71%
False + rate for classified +	Pr(~D +)	29.41%
False - rate for classified -	Pr(D -)	10.73%
Correctly classified		87.84%

6.3.4: Espectroscòpia vs biòpsia glàndula perifèrica

ESP_16M vs BIAP_16M

ESP = Espectrometria [escala ordinal 1 a 5]

```
tabulate ESP_16M BIAP_16M, cell chi2 column gamma row
```

Key			
frequency			
row percentage			
column percentage			
cell percentage			
ESP_16M	BIAP_16M		Total
	0	1	
1	16	1	17
	94.12	5.88	100.00
	10.39	1.47	7.66
	7.21	0.45	7.66
2	126	6	132
	95.45	4.55	100.00
	81.82	8.82	59.46
	56.76	2.70	59.46
3	10	29	39
	25.64	74.36	100.00
	6.49	42.65	17.57
	4.50	13.06	17.57
4	1	25	26
	3.85	96.15	100.00
	0.65	36.76	11.71
	0.45	11.26	11.71
5	1	7	8
	12.50	87.50	100.00
	0.65	10.29	3.60
	0.45	3.15	3.60
Total	154	68	222
	69.37	30.63	100.00
	100.00	100.00	100.00
	69.37	30.63	100.00

Es divideix la variable en 3 categories tal i com s'indica.

ESP_16M012 = 0 si ESP_16=1,2

ESP_16M012 = 1 si ESP_16=3

ESP_16M012 = 2 si ESP_16=4,5

```
tabulate ESP_16M012 BIAP_16M, cell chi2 column gamma row
```

Key
frequency
row percentage
column percentage
cell percentage

ESP_16M012	BIAP_16M		Total
	0	1	
0	142	7	149
	95.30	4.70	100.00
	92.21	10.29	67.12
	63.96	3.15	67.12
1	10	29	39
	25.64	74.36	100.00
	6.49	42.65	17.57
	4.50	13.06	17.57
2	2	32	34
	5.88	94.12	100.00
	1.30	47.06	15.32
	0.90	14.41	15.32
Total	154	68	222
	69.37	30.63	100.00
	100.00	100.00	100.00
	69.37	30.63	100.00

Determinem els diferents riscos relatius respecte la categoria de referència en aquest cas la 0.

```
logistic BIAP_16M ESP_16M012_1 ESP_16M012_2
```

Logistic regression

```
Number of obs   =      222
LR chi2(2)      =     157.46
Prob > chi2     =     0.0000
Pseudo R2      =     0.5756
```

Log likelihood = -58.047075

BIAP_16M	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
ESP_16M012_1	58.82857	31.3718	7.64	0.000	20.6854	167.3065
ESP_16M012_2	324.5714	267.8746	7.01	0.000	64.38705	1636.146

```
lroc, nograph
```

Logistic model for BIAP_16M

number of observations = 222

area under ROC curve = 0.9221

En aquest cas obtenim una AUC de 0'9221, emprant el programa estadístic abans indicat determinem un punt òptim de la corba ROC i en calculem els diferents valors predictius:

```

lsens, genprob(cut) gensens(sens) genspec(specif) replace nograph
estat classification, cutoff(0.70)

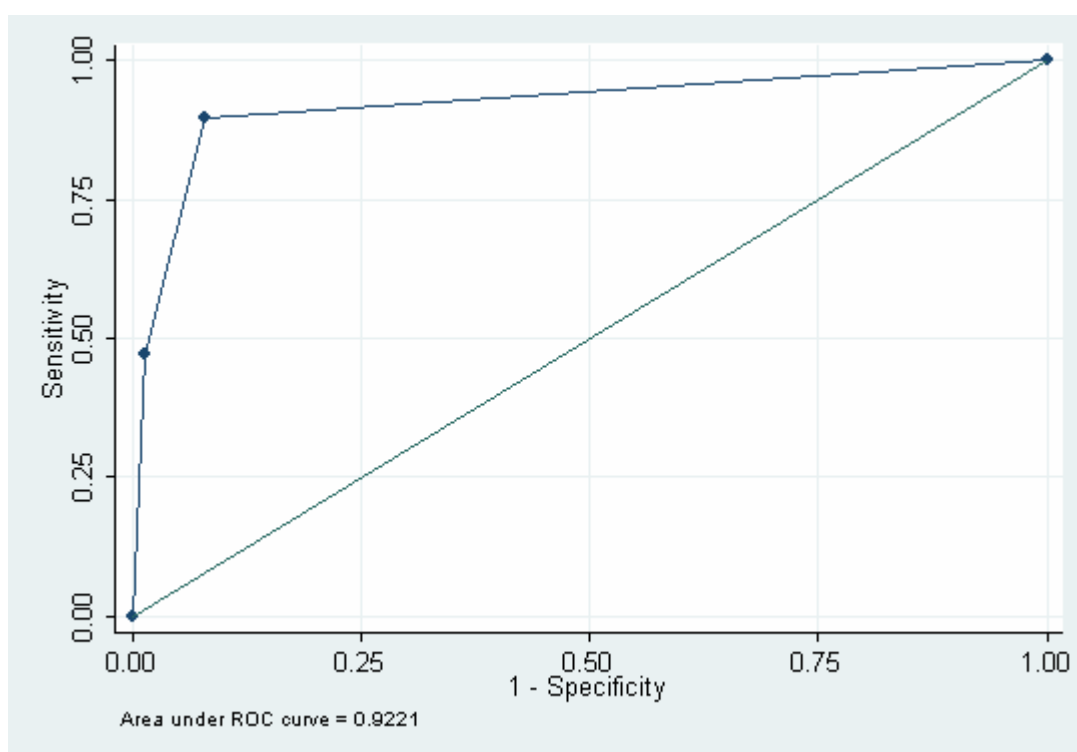
Logistic model for BIAP_16M

```

Classified	True		Total
	D	~D	
+	61	12	73
-	7	142	149
Total	68	154	222

Classified + if predicted Pr(D) >= .7
True D defined as BIAP_16M != 0

Sensitivity	Pr(+ D)	89.71%
Specificity	Pr(- ~D)	92.21%
Positive predictive value	Pr(D +)	83.56%
Negative predictive value	Pr(~D -)	95.30%
False + rate for true ~D	Pr(+ ~D)	7.79%
False - rate for true D	Pr(- D)	10.29%
False + rate for classified +	Pr(~D +)	16.44%
False - rate for classified -	Pr(D -)	4.70%
Correctly classified		91.44%



6.3.5: Espectroscòpia vs biòpsia glàndula central

ESP_78M vs BIAP_78M

Resultats amb 5 categories de la espectroscòpia

```
tabulate ESP_78M BIAP_78M, cell chi2 column gamma row
```

Key			
frequency			
row percentage			
column percentage			
cell percentage			
ESP_78M	BIAP_78M		Total
	0	1	
1	15	0	15
	100.00	0.00	100.00
	7.98	0.00	6.76
	6.76	0.00	6.76
2	164	15	179
	91.62	8.38	100.00
	87.23	44.12	80.63
	73.87	6.76	80.63
3	7	6	13
	53.85	46.15	100.00
	3.72	17.65	5.86
	3.15	2.70	5.86
4	2	11	13
	15.38	84.62	100.00
	1.06	32.35	5.86
	0.90	4.95	5.86
5	0	2	2
	0.00	100.00	100.00
	0.00	5.88	0.90
	0.00	0.90	0.90
Total	188	34	222
	84.68	15.32	100.00
	100.00	100.00	100.00
	84.68	15.32	100.00

Resultats dividint la variable espectroscòpia en 3 categories:

ESP_78M012 = 0 si ESP_78=1,2

ESP_78M012 = 1 si ESP_78=3

ESP_78M012 = 2 si ESP_78=4,5

tabulate ESP_78M012 BIAP_78M, cell chi2 column gamma row

Key				
frequency				
row percentage				
column percentage				
cell percentage				

ESP_78M012	BIAP_78M		Total
	0	1	
0	179	15	194
	92.27	7.73	100.00
	95.21	44.12	87.39
	80.63	6.76	87.39
1	7	6	13
	53.85	46.15	100.00
	3.72	17.65	5.86
	3.15	2.70	5.86
2	2	13	15
	13.33	86.67	100.00
	1.06	38.24	6.76
	0.90	5.86	6.76
Total	188	34	222
	84.68	15.32	100.00
	100.00	100.00	100.00
	84.68	15.32	100.00

Calculem la Odds Ratio respecte la categoria de referència en aquest cas la 0 per construir la corva ROC, i determinar l' AUC

logistic BIAP_78M ESP_78M012_1 ESP_78M012_2

Logistic regression	Number of obs	=	222
	LR chi2(2)	=	54.77
	Prob > chi2	=	0.0000
Log likelihood = -67.664201	Pseudo R2	=	0.2881

BIAP_78M	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
ESP_78M012_1	10.22857	6.320041	3.76	0.000	3.047008	34.33652
ESP_78M012_2	77.56667	62.49645	5.40	0.000	15.9901	376.2695

. lroc, nograph

Logistic model for BIAP_78M

number of observations =	222
area under ROC curve	= 0.7617

El programa estadístic ens determina un cut off de 0.4 que aplicat a la corba ROC ens determina els següents valors predictius.

```
. lsens, genprob(cut) gensens(sens) genspec(specif) replace nograph
```

```
. estat classification, cutoff(0.40)
```

Logistic model for BIAP_78M

Classified	True		Total
	D	~D	
+	19	9	28
-	15	179	194
Total	34	188	222

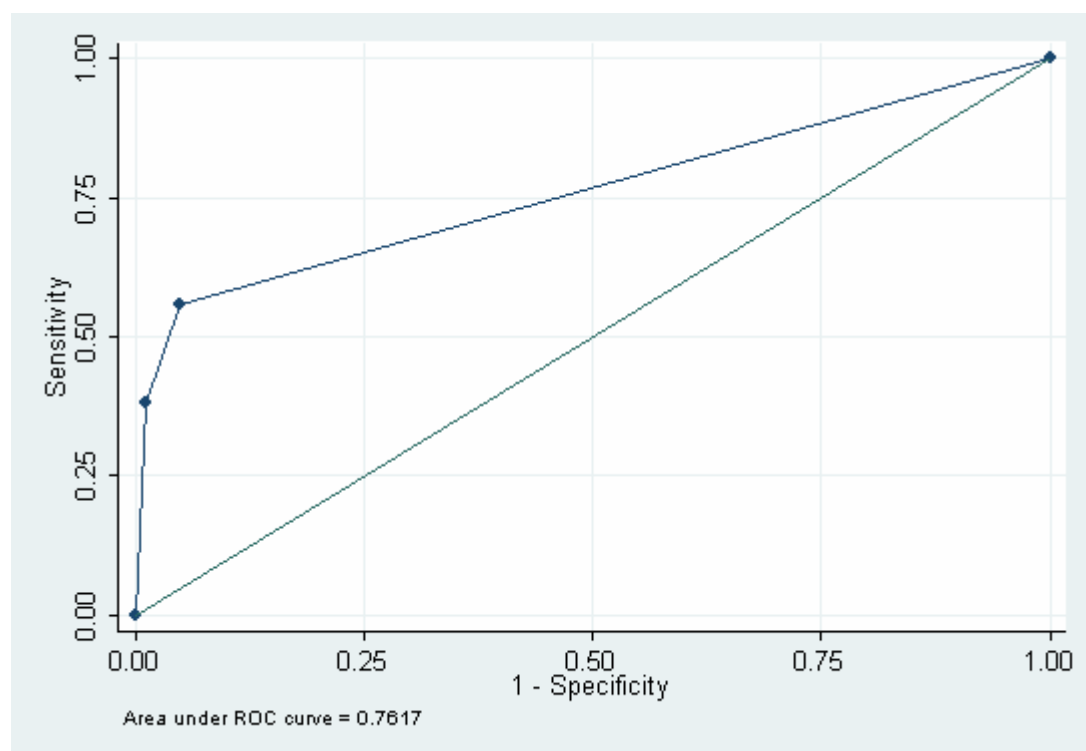
Classified + if predicted Pr(D) >= .4

True D defined as BIAP_78M != 0

Sensitivity	Pr(+ D)	55.88%
Specificity	Pr(- ~D)	95.21%
Positive predictive value	Pr(D +)	67.86%
Negative predictive value	Pr(~D -)	92.27%

False + rate for true ~D	Pr(+ ~D)	4.79%
False - rate for true D	Pr(- D)	44.12%
False + rate for classified +	Pr(~D +)	32.14%
False - rate for classified -	Pr(D -)	7.73%

Correctly classified 89.19%



6.3.6: Relació RMN i espectroscòpia a la glàndula perifèrica

Relació de les dues variables a la glàndula perifèrica amb 5 categories cadascuna.

RMN_16M and ESP_16M

tabulate RMN_16M ESP_16M, cell chi2 column gamma row

<div> <div>Key</div> <div> frequency row percentage column percentage cell percentage </div> </div>						
RMN_16M	ESP_16M					Total
	1	2	3	4	5	
1	13	11	0	0	0	24
	54.17	45.83	0.00	0.00	0.00	100.00
	76.47	8.33	0.00	0.00	0.00	10.81
	5.86	4.95	0.00	0.00	0.00	10.81
2	3	88	8	6	3	108
	2.78	81.48	7.41	5.56	2.78	100.00
	17.65	66.67	20.51	23.08	37.50	48.65
	1.35	39.64	3.60	2.70	1.35	48.65
3	1	32	31	12	1	77
	1.30	41.56	40.26	15.58	1.30	100.00
	5.88	24.24	79.49	46.15	12.50	34.68
	0.45	14.41	13.96	5.41	0.45	34.68
4	0	1	0	8	1	10
	0.00	10.00	0.00	80.00	10.00	100.00
	0.00	0.76	0.00	30.77	12.50	4.50
	0.00	0.45	0.00	3.60	0.45	4.50
5	0	0	0	0	3	3
	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	100.00
	0.00	0.00	0.00	0.00	37.50	1.35
	0.00	0.00	0.00	0.00	1.35	1.35
Total	17	132	39	26	8	222
	7.66	59.46	17.57	11.71	3.60	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	7.66	59.46	17.57	11.71	3.60	100.00

Relació de les dues variables a la glàndula perifèrica amb 3 categories cadascuna

```
tabulate RMN_16M012 ESP_16M012, cell chi2 column gamma row
```

Key				
frequency				
row percentage				
column percentage				
cell percentage				
RMN_16M012	ESP_16M012			Total
	0	1	2	
0	115 87.12 77.18 51.80	8 6.06 20.51 3.60	9 6.82 26.47 4.05	132 100.00 59.46 59.46
1	33 42.86 22.15 14.86	31 40.26 79.49 13.96	13 16.88 38.24 5.86	77 100.00 34.68 34.68
2	1 7.69 0.67 0.45	0 0.00 0.00 0.00	12 92.31 35.29 5.41	13 100.00 5.86 5.86
Total	149 67.12 100.00 67.12	39 17.57 100.00 17.57	34 15.32 100.00 15.32	222 100.00 100.00 100.00

Per poder determinar el poder predictiu de la RMN i l'espectroscòpia conjuntament tant a la zona central com a la zona perifèrica o fem comparant els pacients amb biòpsies negatives amb llur resultat de la RMN i Espectroscòpia amb aquells amb biòpsies positives.

BIÒPSIA NEGATIVA:

by BIAP_16M, sort : tab2 RMN_16M012 ESP_16M012, chi2 column gamma row

-> BIAP_16M = 0

-> tabulation of RMN_16M012 by ESP_16M012

Key
frequency
row percentage
column percentage

RMN_16M012	ESP_16M012			Total
	0	1	2	
0	111 94.07 78.17	5 4.24 50.00	2 1.69 100.00	118 100.00 76.62
1	30 85.71 21.13	5 14.29 50.00	0 0.00 0.00	35 100.00 22.73
2	1 100.00 0.70	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	1 100.00 0.65
Total	142 92.21 100.00	10 6.49 100.00	2 1.30 100.00	154 100.00 100.00

BIÒPSIA POSITIVA:

-> BIAP_16M = 1

-> tabulation of RMN_16M012 by ESP_16M012

Key
frequency
row percentage
column percentage

RMN_16M012	ESP_16M012			Total
	0	1	2	
0	4 28.57 57.14	3 21.43 10.34	7 50.00 21.88	14 100.00 20.59
1	3 7.14 42.86	26 61.90 89.66	13 30.95 40.63	42 100.00 61.76
2	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	12 100.00 37.50	12 100.00 17.65
Total	7 10.29 100.00	29 42.65 100.00	32 47.06 100.00	68 100.00 100.00

Realitzem una regressió logística deixant com a categoria de referència la RMN i E=0

```
logistic BIAP_16M RMN_16M012_1 RMN_16M012_2 ESP_16M012_1 ESP_16M012_2

Logistic regression                                Number of obs   =      222
                                                    LR chi2(4)      =     168.16
                                                    Prob > chi2     =     0.0000
Log likelihood =  -52.69949                      Pseudo R2      =     0.6147
```

BIAP_16M	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
RMN_16M012_1	5.561986	3.098461	3.08	0.002	1.866569	16.57356
RMN_16M012_2	10.41795	18.06373	1.35	0.177	.3482409	311.6624
ESP_16M012_1	32.85588	18.48022	6.21	0.000	10.91048	98.94241
ESP_16M012_2	221.6199	194.4802	6.15	0.000	39.68678	1237.575

```
. lroc, nograph
```

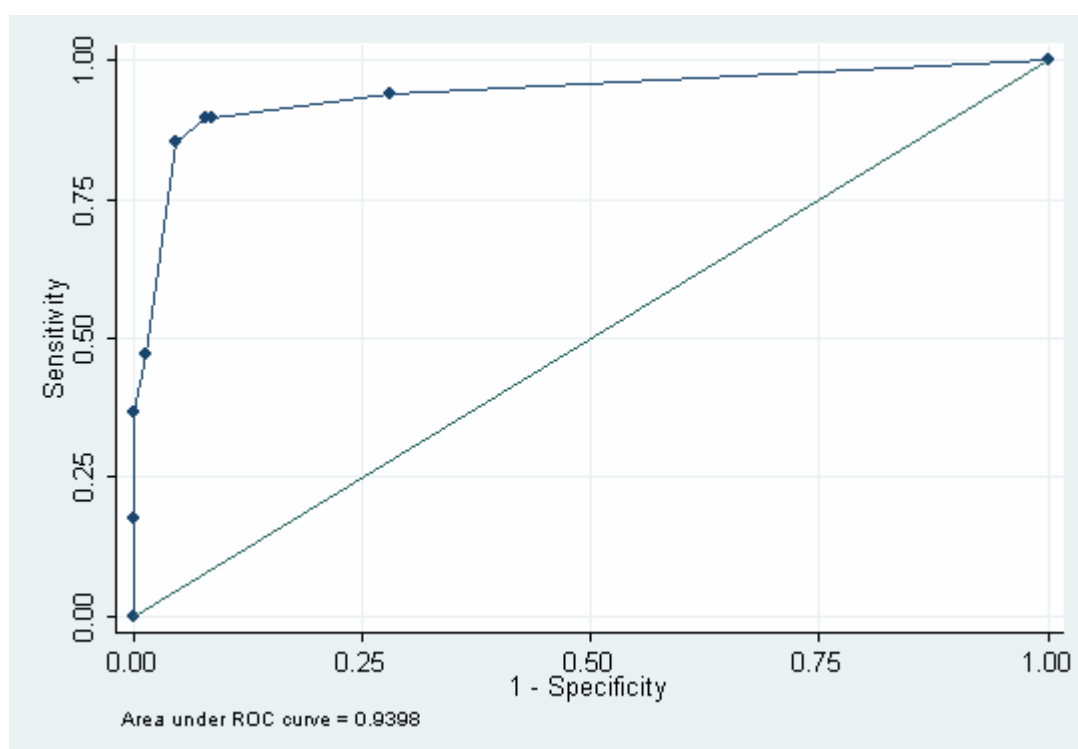
Logistic model for BIAP_16M

number of observations = 222

area under ROC curve = 0.9398

Igual que en els anteriors casos determinem l'AUC i en determinem els diferents valors predictius

ROC curve RMN+EPS Zona Perifèrica



```
. lsens, genprob(cut) gensens(sens) genspec(specif) replace nograph
. estat classification, cutoff(0.44)
```

Logistic model for BIAP_16M

Classified	True		Total
	D	~D	
+	61	12	73
-	7	142	149
Total	68	154	222

Classified + if predicted Pr(D) >= .44
True D defined as BIAP_16M != 0

Sensitivity	Pr (+ D)	89.71%
Specificity	Pr (- ~D)	92.21%
Positive predictive value	Pr (D +)	83.56%
Negative predictive value	Pr (~D -)	95.30%
False + rate for true ~D	Pr (+ ~D)	7.79%
False - rate for true D	Pr (- D)	10.29%
False + rate for classified +	Pr (~D +)	16.44%
False - rate for classified -	Pr (D -)	4.70%
Correctly classified		91.44%

6.3.7: Relació RMN i espectroscòpia a la glàndula central

Realitzem els mateixos passos que en el apartat anterior però ara aplicant els resultats de la glàndula central.

RMN_78M and ESP_78M

```
tabulate RMN_78M ESP_78M, cell chi2 column gamma row
```

Key
frequency
row percentage
column percentage
cell percentage

Relació entre RMN i Espesctroscòpia segons les categories originals

RMN_78M	ESP_78M					Total
	1	2	3	4	5	
1	9	5	0	0	0	14
	64.29	35.71	0.00	0.00	0.00	100.00
	60.00	2.79	0.00	0.00	0.00	6.31
	4.05	2.25	0.00	0.00	0.00	6.31
2	6	169	9	5	2	191
	3.14	88.48	4.71	2.62	1.05	100.00
	40.00	94.41	69.23	38.46	100.00	86.04
	2.70	76.13	4.05	2.25	0.90	86.04
3	0	5	4	5	0	14
	0.00	35.71	28.57	35.71	0.00	100.00
	0.00	2.79	30.77	38.46	0.00	6.31
	0.00	2.25	1.80	2.25	0.00	6.31
4	0	0	0	3	0	3
	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	100.00
	0.00	0.00	0.00	23.08	0.00	1.35
	0.00	0.00	0.00	1.35	0.00	1.35
Total	15	179	13	13	2	222
	6.76	80.63	5.86	5.86	0.90	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	6.76	80.63	5.86	5.86	0.90	100.00

Relació amb el reajustament de les categories; en el cas de la glàndula central la RMN es divideix en 2 categories i l'espectroscòpia en 3

tabulate RMN_78M012 ESP_78M012, cell chi2 column gamma row

Key	
frequency	
row percentage	
column percentage	
cell percentage	

RMN_78M012	ESP_78M012			Total
	0	1	2	
0	189	9	7	205
	92.20	4.39	3.41	100.00
	97.42	69.23	46.67	92.34
	85.14	4.05	3.15	92.34
1	5	4	5	14
	35.71	28.57	35.71	100.00
	2.58	30.77	33.33	6.31
	2.25	1.80	2.25	6.31
2	0	0	3	3
	0.00	0.00	100.00	100.00
	0.00	0.00	20.00	1.35
	0.00	0.00	1.35	1.35
Total	194	13	15	222
	87.39	5.86	6.76	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00
	87.39	5.86	6.76	100.00

gamma = 0.9127 ASE = 0.041

tabulate RMN_78M01_1 ESP_78M012, cell chi2 column gamma row

Key	
frequency	
row percentage	
column percentage	
cell percentage	

RMN_78M01_1	ESP_78M012			Total
	0	1	2	
0	189	9	7	205
	92.20	4.39	3.41	100.00
	97.42	69.23	46.67	92.34
	85.14	4.05	3.15	92.34
1	5	4	8	17
	29.41	23.53	47.06	100.00
	2.58	30.77	53.33	7.66
	2.25	1.80	3.60	7.66
Total	194	13	15	222
	87.39	5.86	6.76	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00
	87.39	5.86	6.76	100.00

Com hem fet abans, per poder determinar el poder predictiu de la RMN i l'espectroscòpia conjuntament a la zona central. Comparem els pacients amb biòpsies negatives amb llur resultat de la RMN i Espectroscòpia amb aquells amb biòpsies positives.

BIÒPSIA NEGATIVA.

-> BIAP_78M = 0

by BIAP_78M, sort : tab2 RMN_78M01_1 ESP_78M012, chi2 column gamma row
-> tabulation of RMN_78M01_1 by ESP_78M012

Key				
frequency				
row percentage				
column percentage				
RMN_78M01_1	ESP_78M012			Total
1	0	1	2	
0	176	7	0	183
	96.17	3.83	0.00	100.00
	98.32	100.00	0.00	97.34
1	3	0	2	5
	60.00	0.00	40.00	100.00
	1.68	0.00	100.00	2.66
Total	179	7	2	188
	95.21	3.72	1.06	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00

BIÒPSIA POSITIVA.

-> BIAP_78M = 1

-> tabulation of RMN_78M01_1 by ESP_78M012

Key				
frequency				
row percentage				
column percentage				
RMN_78M01_1	ESP_78M012			Total
1	0	1	2	
0	13	2	7	22
	59.09	9.09	31.82	100.00
	86.67	33.33	53.85	64.71
1	2	4	6	12
	16.67	33.33	50.00	100.00
	13.33	66.67	46.15	35.29
Total	15	6	13	34
	44.12	17.65	38.24	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00

```

logistic BIAP_78M  RMN_78M01_1 ESP_78M012_1 ESP_78M012_2

Logistic regression                                Number of obs   =      222
                                                    LR chi2(3)      =      59.72
                                                    Prob > chi2     =      0.0000
Log likelihood = -65.188868                        Pseudo R2      =      0.3141

```

BIAP_78M	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
RMN_78M01_1	5.402015	4.00764	2.27	0.023	1.262024	23.123
ESP_78M012_1	6.674903	4.494861	2.82	0.005	1.783398	24.98283
ESP_78M012_2	44.20394	37.15151	4.51	0.000	8.512608	229.5405

```
. lroc, nograph
```

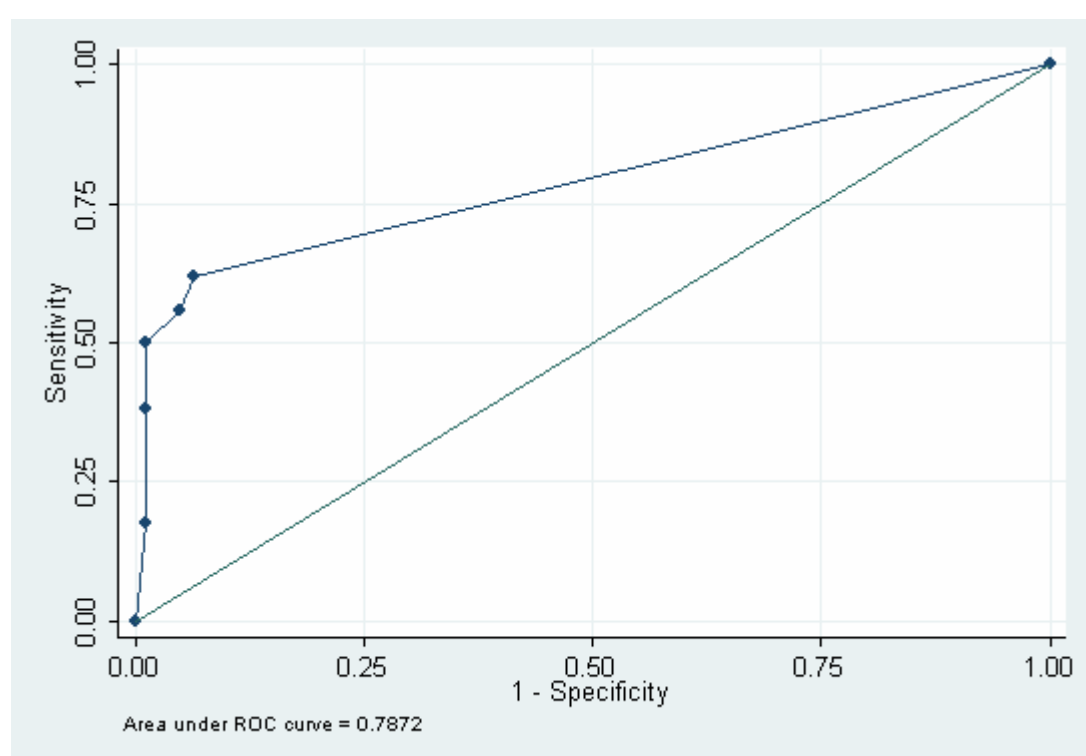
Logistic model for BIAP_78M

```

number of observations =      222
area under ROC curve   =    0.7872

```

ROC curve RMN+EPS Zona Central




```
. lsens, genprob(cut) gensens(sens) genspec(specif) replace nograph
. estat classification, cutoff(0.20)
```

Logistic model for BIAP_78M

Classified	----- True -----		Total
	D	~D	
+	21	12	33
-	13	176	189
Total	34	188	222

Classified + if predicted Pr(D) >= .2
True D defined as BIAP_78M != 0

Sensitivity	Pr (+ D)	61.76%
Specificity	Pr (- ~D)	93.62%
Positive predictive value	Pr (D +)	63.64%
Negative predictive value	Pr (~D -)	93.12%
False + rate for true ~D	Pr (+ ~D)	6.38%
False - rate for true D	Pr (- D)	38.24%
False + rate for classified +	Pr (~D +)	36.36%
False - rate for classified -	Pr (D -)	6.88%
Correctly classified		88.74%

DISCUSSIÓ

L'ús de la RM amb espectroscòpia té cada cop més literatura, que l'avalua com a eina vàlida, per aquells pacients amb PSA consecutivament elevats; als que s'ha sotmès a vàries biòpsies de pròstata i aquesta ha resultat negativa. La reiteració de les biòpsies de pròstata, es justifica per la busca d'un eventual càncer de pròstata que expliqui la persistent elevació del PSA. La pregunta davant de la persistència de biòpsies negatives és clara: "Haig de seguir investigant aquest pacient i seguir sotmetent-lo a biòpsies de pròstata?" La RM amb espectroscòpia segons la literatura abans citada mostra una (AUC) de 0.945 de forma global considerant la pròstata com un tot.

En el treball que ens ocupa, s'ha volgut esbrinar si hi ha diferències en quan a la capacitat de detecció de càncer emprant la RMNE diferenciant si l'eventual càncer es trobava a la zona central o perifèrica.

En el cas de la glàndula perifèrica obtenim una àrea sota la corba (AUC) de 0'939, utilitzant el programa estadístic determinant un punt de tall de 0'44 obtenim una sensibilitat del 89.71% i un valor predictiu positiu del 83.56%. Una especificitat del 92.21% i un valor predictiu negatiu del 95.30%. Davant d'aquests resultats en aquesta zona determinada podem considerar que és una bona eina en quan a la detecció de neoplàsia, però sobretot en discriminar els individus sans. Això reforçaria la tesis que defensen actualment alguns grups; en que en pacients amb PSA elevats de forma persistent després de 3 biòpsies de pròstata negatives si un cop practicada la RMNE aquesta resulta negativa, es deixen de practicar successives biòpsies. És clar que aquesta consideració es pren considerant la pròstata com un tot és a dir sense diferenciar les zones possiblement afectes.

A Continuació intentarem contestar el primer objectiu primari proposat per aquest treball, en el que volem esbrinar l'eficàcia de la RMNE a la glàndula central prostàtica.

En el cas de la glàndula central en el treball que presentem les dades difereixen; així doncs obtenim en aquesta àrea, una AUC de 0.7872, aplicant un punt de tall de 0.20 obtenim una sensibilitat del 61.76% amb un valor predictiu del 63.64%. Per tant podem afirmar que no és un bon instrument per detectar pacients afectes de càncer a la glàndula central. En canvi s'observa una especificitat del 93.62% i un valor predictiu negatiu del 93.12%, en aquest cas podem afirmar que és una bona eina discriminatòria per detectar pacients sans.

El segon objectiu primari plantejat, és comparar l'eficàcia de la RMNE de la glàndula central respecte la glàndula perifèrica. De forma que ens il·lustri millor la seva eficàcia al poder-la comparar. En el cas de la sensibilitat de la glàndula central, és del 61.76% i un valor predictiu positiu del 63.64% mentre que la glàndula perifèrica presenta una sensibilitat del 89.71% i un valor predictiu positiu del 83.56%. S'observa un poder predictiu en els casos positius bastant més elevat en el cas de

la glàndula perifèrica. En el cas de detectar els pacients sans de la glàndula central obtenim una especificitat del 93.62% i un valor predictiu del 93.12%. En el cas de la glàndula perifèrica la especificitat és del 92.17% i el valor predictiu negatiu del 95.30%. En aquest cas, i en el nostre treball, podem concloure que per detectar pacients sans és una bona eina tant a la glàndula central com a la perifèrica presentant valors semblants.

Donada l'especificitat i l'elevat valor predictiu negatiu, val la pena plantejar; si en el cas de pacients amb sospita d'afecció de la glàndula central; als que fins ara se'ls recomanava la pràctica d'una ressecció transuretral de pròstata, per obtenir la màxima quantitat de material per estudi histològic; se'ls pot oferir una RMNE i d'aquesta manera estalviar aquesta intervenció. De la mateixa manera, com s'ha dit abans, hi ha grups que plantegen el deixar de fer biòpsies prostàtiques a pacients amb PSA elevats amb tres biòpsies de pròstata negativa i una RMNE negativa. Enllaçant doncs, amb el segon dels objectius secundaris, en el que volem calcular la probabilitat de deixar sense diagnosticar pacients afectes de càncer a la glàndula central emprant la RMNE, en la nostra sèrie la taxa de falsos negatius a la zona central és del 38.24%, una xifra força elevada tot i considerant que en l'anàlisi practicat els 88.74% dels pacients han estat ben classificats.

Si ens plantegem la comparació amb sèries similars d'estudis recents observem que en cas de Scheenen et al. obtenen per la zona perifèrica una AUC de 0.88 i de la zona central una AUC de 0.78. En aquest estudi en concret s'analitza la correspondència de l'àrea afectada de la prostatectomia radical amb la zona determinada de la RMNE, no només la simple presència de càncer o no en la zona, sinó l'exacta correspondència del vòxel escollit amb la seva representació paral·lela a la peça d'anatomia patològica(35).

Responent el primer dels objectius secundaris plantejats, en que intentem determinar quan efectuar la RMNE. En els casos de pacients que són de risc, és a dir, presenten xifres de PSA elevades i ja s'ha efectuat una biòpsia prostàtica i aquesta ha resultat prèviament negativa. Amb les dades tractades i analitzades en aquest treball no creiem que en pugui donar una resposta adient a aquesta pregunta, pel que caldria establir quins estudis podrien contestar d'una forma fefaent aquesta qüestió.

El que si que podem constatar és que ens farà falta trobar eines que ens ajudin a augmentar la sensibilitat a la zona central sense perdre'n l'especificat.

Aquesta eina, segons les darreres publicacions podria ser, la difusió i perfusió per Ressonància Magnètica de la pròstata. En aquest darrer cas hi ha articles on es constata que la difusió és una bona eina per diferenciar zones sospites de càncer tant a la zona central com a la perifèrica (36). En un article també sobre difusió diferencien en el cas de la glàndula central, si aquesta es troba afectada d'hiperplàsia estromal o glandular, ja que s'ha vist que el comportament no és exactament el mateix. En quan a la diferenciació amb el càncer de pròstata s'obté una

AUC de 0.99, si es tracta d'hiperplàsia glandular i de 0.78 si es tracta d'hiperplàsia estromal. En un article recent es compara la utilització de proves morfològiques i funcionals així com el PSA; conclouent que utilitzant les xifres de PSA, la ràtio del PSA, un estudi morfològic (RMN) i una prova funcional sigui la RMNE, la difusió per RMN o la RMN amb contrast obtenen de forma global sobre la glàndula prostàtica uns valors d'encert molt elevat. Això permetria estalviar un bon nombre de biòpsies innecessàries (37). Manca però establir, si aquestes troballes en el cas de la glàndula prostàtica central són igualment vàlides.

7.CONCLUSIONS

- 1) La Ressonància Magnètica amb Espectroscòpia (RMNE), és una eina amb una bona sensibilitat per a la detecció de càncer de pròstata a la zona perifèrica de la pròstata. El que en destaca però és la seva elevada especificitat.
- 2) Aquest fet, en el cas de la glàndula central no és compleix com en el cas de la glàndula perifèrica, pel que fa a la sensibilitat però sí en quan a l'especificitat.
- 3) Com s'ha dit anteriorment, s'estan explorant noves tècniques per millorar aquests resultats. Mentrestant s'ha d'optimitzar la especificitat de la tècnica alhora d'elaborar algorismes diagnòstics, per veure fins a quin punt permet estalviar biòpsies de pròstata innecessàries.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Latarjet M, Ruiz-Liard j. Anatomia Humana. Tomo II 4ª Edición. Editorial Panamericana. p1598-1599. 2005
2. Dauge MC, Delmas V, Potier M. [The anatomic lobulation of the prostate, a controversial description]. Morphologie; 83:5-14.1999
3. Gil Vernet S. Patología Urogenital. Enfermedades de la pròstata. Tomo II. Madrid: Ed. Paz Montalvo;p.3-72. 1953
4. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate; 2: 35-49. 1981
5. Walsh PC, Retick AB, Stamey TA, Darracott E (Eds.): Campbell's Urology. WB Saunders Co. Philadelphia.8ª Edición. p 1913-1921. 1997
6. Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentations of a radical operation which was carried out in four cases. 1905. J Urol; 168: 914-21. 2002
7. Sproul EE. Acid phosphatase and prostate cancer: historical overview. Prostate; 1: 411-3. 1980
8. Kaufman JJ, Rosenthal M, Goodwin We. Methods of diagnosis of carcinoma of the prostate: a comparison of clinical impression, prostatic smear, needle biopsy, open perineal biopsy and transurethral biopsy. J Urol; 72:450-65. 1954
9. Ablin RJ, Bronson P, Soanes WA et al. Tissue- and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. J Immunol; 104: 1329-39. 1970
10. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. J Urol; 142: 66-70. 1989
11. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK et al. Random systematic versus directed ultrasoing guided transrectal core biopsies of the prostate, J Urol; 71-4. 1989
12. Frankel S, Smith GD, Donovan J, et al. Screening for prostate cancer. Lancet; 361:1122-28. 2003
13. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin; 57 : 43-66. 2007

14. Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Bases de dades de mortalitat per càncer: freqüència relativa per als 10 tumors més freqüents segons sexe. Catalunya, 2002 i 2010
15. Borràs J. i cols.. Med Clin (BCN); 131(Supl 1):11-18. 2008
16. La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones, Madrid; 2005
17. Daniels GF, Jr., Mc Neal JE, Stamey TA. Predictive value of contralateral biopsies in unilaterally palpable prostate cancer. J Urol; 147: 870-4. 1992
18. Catalona WJ, Richie JP, de Kernion JB et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves, J Urol; 152: 2031-6. 1994
19. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening test for prostate carcinoma J Am Board Fam Pract; 16: 95-101. 2003
20. Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. J Urol; 158: 2162-7. 1997
21. Partin AW, Stutzman RE. Elevated prostate-specific antigen, abnormal prostate evaluation on digital rectal examination, and transrectal ultrasound and prostate biopsy. Urol Clin North Am; 30: 279-93. 2003
22. Engeler CE, Wasserman NF, Zhang G. Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography. Weaknesses and new perspectives. Urology 1992; 40: 346-50. 1992
23. Bartolozzi C, Menchi I, Lencioni R et al. Local staging of prostate carcinoma with endorectal coil MRI: correlation with whole-mount radical prostatectomy specimens. EUR Radiol; 6: 339-45. 1996
24. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak K et al. Prostate cancer: metabolic response to cryosurgery as detected with 3D H-1 MR spectroscopic imaging. Radiology; 200: 489-96. 1996
25. Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak H et al. Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy-initial experience. Radiology 2005; 236: 545-53. 2005
26. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Males RG et al. The prostate: MR imaging and spectroscopy. Preset and future. Radiol Clin North Am; 38: 115-ix. 2000

27. Zakian KL, Eberhardt S, Hricak H et al. Transition zone prostate cancer: metabolic characteristics at 1 H MR spectroscopic imaging—initial results. *Radiology*; 229: 241-7. 2003
28. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging—clinicopathologic study. *Radiology*; 213: 473-80. 1999
29. Perrotti M, Han KR, Epstein RE et al. Prospective evaluation of endorectal magnetic resonance imaging to detect tumor foci in men with prior negative prostatic biopsy: a pilot study. *J Urol*; 162: 1314-7. 1999
30. Beyersdorff D, Taupitz M, Winkelmann B et al. Patients with a history of elevated prostate-specific antigen levels and negative transrectal US-guided quadrant or sextant biopsy results: value of MR imaging. *Radiology*; 224: 701-6. 2002
31. Van Renterghem K, Van Koeveringe G, Achten R et al. Clinical relevance of transurethral resection of the prostate in "asymptomatic" patients with an elevated prostate-specific antigen level. *Eur Urol. Sep*;52(3):819-26.2007
32. Kim DK, Kim SJ, Moon HS et al. The Role of TURP in the Detection of Prostate Cancer in BPH Patients with Previously Negative Prostate Biopsy. *Korean J Urol. May*;51(5):313-7. 2010
33. Scheidler j.; Hricak, h.; Vigneron, d.b. et al "Prostate cancer : localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging". *Clinicopathologic study. Radiology*, 213: 473, 1999.
34. Scheenen TW, Fütterer J, Weiland E et al. Discriminating cancer from noncancer tissue in the prostate by 3-dimensional proton magnetic resonance spectroscopic imaging: a prospective multicenter validation study. *Invest Radiol. Jan*;46(1):25-33. 2011
35. Tamada T, Sone T, Jo Y et al. Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *J Magn Reson Imaging. 2008 Sep*;28(3):720-6. 2008
36. Oto A, Kayhan A, Jiang Y et al. Prostate cancer: differentiation of central gland cancer from benign prostatic hyperplasia by using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology. Dec*;257(3):715-23. Epub 2010 Sep 15. 2010
37. Vilanova JC, Barceló-Vidal C, Comet J, et al. Usefulness of Prebiopsy Multifunctional and Morphologic MRI Combined With Free-to-total

Prostate-Specific antigen Ratio i the Detection of Prostate Cancer AJR:
196, June 2011